

⑨日本国特許庁(JP)

①特許出願公開

⑩公開特許公報 (A)

昭54-138130

⑤Int. Cl.²
A 61 K 7/00

識別記号 ⑥日本分類
31 B 0

厅内整理番号 ⑦公開 昭和54年(1979)10月26日
7432-4C

発明の数 1
審査請求 有

(全 5 頁)

⑧アミノ酸レーシステインを有効成分とする化粧料

⑨特 願 昭53-44008

⑩出 願 昭53(1978)4月14日

⑪發明者 福島鐵雄
東京都世田谷区弦巻4丁目3番
14号
大塚栄助
東京都世田谷区弦巻4丁目3番

同

14号

⑫發明者 小田愛子
佐賀県西松浦郡有田町中部本町

丙1094

⑬出願人 有限会社きぐち
東京都世田谷区弦巻4丁目3番
14号

同

福島鐵雄
東京都世田谷区弦巻4丁目3番
14号

明細書

1. 発明の名称

アミノ酸レーシステインを有効成分とする化粧料

2. 特許請求の範囲

アミノ酸レーシステインはその塩類、防導体化粧料を水、クレンジングクリーム、化粧水、浮液、クリーム、フェースパック等に配合し、レーシステインを有効成分として皮膚の保健と美容に活用する目的で作られた化粧料。

3. 発明の詳細な説明

1) レーシステインは、レーシスチン、レーメチオニンと共に、人体に含まれる含硫アミノ酸の1つで、その構造式は $HSCH_2CH(NH_2)COOH$ です。

このレーシステイン水溶液は、空気中の酸素のために $2R-SH \xrightarrow{O_2} R-SS-R$

(但し、 R は $-CH_2CH(NH_2)COOH$ の略記号、
-SS-は、ジメルフィド結合で、前述の SS ブリヂ (脱) の如く酸化され、水に不溶で、反応性

のないレーシスチンに変化します。

凹形体のレーシスチン・ベースも、空気中の水分及び酸素のため、非常に酸化され易い性質があります。

これに対し、レーシステイン塩酸塩は密栓しておけば空気中で極めて安定で硬化する事はありません。

さて、レーシステインや、その塩類及びその酸化体を人体に投与する際は、注射と経口投与のみで、外用として皮膚に直接散布する方法は全くなかったのです。之は既に述べた様に、レーシステインの水溶液が空気中の酸素により酸化され、反応性のないレーシスチンになりあいためだったのです。

この様な状況にあったレーシステイン、その塩類及びその酸化体を、本発明に於て、皮膚の保健と美容のために、化粧料として使用するに至った事情を次の1項目に分けて説明致します。

1)①レーシステインの生理的直覺性

レーシステインは近時研究が進むにつれ、そ

の生理的直覺性が非常に強調されています。即ち

- a) レーシステインが生体内拮合作用により広汎なる細胞の毒物、例えばアセトアルデヒド、ホルムアルデヒド、タロロホルム、四塩化炭素、並砒虫、鉛、カドミウム、塩化メチル水銀、過酸化脂質、P C B、其の他の有機塩素化合物、テトロドトキシン、エタノール等々の解毒に有効なことが実験的に証明されている。又之等が老化防止につながることも考えられている。
- b) レーシステインは、放射性痘瘡の予防及び改善には既に常用されている。
- c) レーシステインが皮膚蛋白のケラチン生成に直覺的な S H 酶の活性を維持し、又 S H を補給して、皮膚代謝を正常にするところから、広汎なる皮膚病(尋常性皮膚病、シンマ症、中性筋膜炎、銀瘡、湿疹、肝斑等々)に其用されている。又農村医学研究所からも、農業皮膚炎、中毒性中性筋膜炎等の効果が報告されてい

る。

- d) 炎症時及びアレルギー時に当り、コリンエスタラーゼ等の S H 酶が低下するとき、レーシステインは之等の S H 酶の活性を維持するので炎症及びアレルギー皮膚症状を改善する。
- e) レーシステインは角質を溶解する作用を有するので角質肥厚を伴う皮膚病に有効に作用することが認められている。

② レーシステインの体内分布

既報告によれば、レーシステインを経口投与し、一定時間後(麻酔死せしめ、苦法に従って全身オートラジオグラムを作製すると、投与してから1時間後、5時間後、12時間後を通じて、肝臓に相当量の放射能活性の分布が認められる。この活性は、24時間後も残存した。その他では、主として、肺、腎臓に分布した。又5時間後、12時間後には皮膚に放射能活性が認められ、これは精密検査の結果、毛根部に分布する事が確認されたという。又別の報告によれば、

採取されたレーシステインの一部は、遅かに且高濃度に体表面(皮膚、粘膜部分、消化器表面を含めて)に集積するといふ。

即ち、解毒作用のあるレーシステインは、異物の侵入に最も関係のある部分に集まるわけである。つまり生体に侵入する異物、経口的の摂取、大気からの吸入、皮膚外因からの接触に対する人体自身の防衛能力の強化、防禦機序の整備にレーシステインが役立つわけである。

③ レーシステインを直接皮膚に洒布する場合について

レーシステインと人体との關係は(1)、(2)に述べましたがこれを要約すると、レーシステインは、
イ) 生体内拮合作用により解毒作用がある

- ロ) S H 酶を活性化させることにより炎症やアレルギー皮膚症状を改善する
- ハ) 皮膚代謝を正常にする
- ニ) 角質溶解作用がある
- ホ) 毛根部や体表面に高濃度に分布して人体自身の防衛機能を果す。

という事になりますが、上記は注射又は経口投与によりレーシステインを人体に投与した場合の報告です。従ってレーシステインを何等かの方法で皮膚に直接洒布したら上記の効果、特に皮膚の表面に於て色々な良い効果が期待出来るのではないかと推定しました。

レーシステインを皮膚に直接洒布する場合の問題点は、

- a) レーシステインの吸収速度と皮膚に対するレーシステインの効果が現れる時間との関係に実用性があるか
- b) レーシステインを皮膚に直接洒布した場合、実用化を阻害する問題が生じないか。

の2点です。この問題は次項より逐次詳述致しました。

④ レーシステイン塩成塩の中和水溶液の吸収速度の実験

レーシステインの、空気による吸収速度の実験を行うのに、レーシステイン塩成塩を使用したのは、レーシステイン・ベースは粉末の状態で

も、空気中の酸素により、既に酸化が成程度進んで居る恐れがあり、又ローダルコースーレーステインは熱時には速ぐとけるが、溶解後の加水分解でレーシステインが完全に遊離する時刻をきめるのが難しい。こういう事情のために、酸化速度の研究材料としては両者共適当でない。この点レーシステイン塩酸塩は中和した時にレーシステインとなり、この時から酸化が開始するので酸化速度を計るために適しているからです。実験は次のようなものであります。

- a) レーシステイン塩酸塩 1 g を水ぬれに溶かし、約 60 °C の室温に 5 日間静置したが、透明のままで酸化しない。
- b) a) の 5 日間静置したものを水酸化ナトリウムで pH 7 に中和する。これを 40 °C に静置すると、10 時間後までは透明で変化見えず、24 時間後は白色沈澱物(レーシステン)が可成多量に生じた。
- c) a) の溶液をアンプルに封入し、100 °C の熱湯で 30 分煮沸後冷却し約 20 °C の室温に

静置しても、24 時間後透明で変化なしであった。

d) このアンプル中のレーシステイン塩酸塩をとり出し水酸化ナトリウムで pH 7 に中和、約 20 °C に静置した結果は b) と全く同じであった。

レーシステイン水溶液の空気酸化に因し、専門家の見解は、「結果はまちまちで一定せぬ傾きがあるが、常温 24 時間ビーカーに入れても、3~5 分が酸化する」とのことであります。

上記の事から、レーシステイン塩酸塩水溶液を中和し、レーシステインの酸化が進み始めたとしても、中和後 1~2 時間は殆ど酸化が進んでいないと考えられます。この状態を A の状態とします。又中和後 24 時間経過したものは、5 分位が酸化されて白色沈澱物のレーシステンになるように見えます。この状態を C の状態とします。

そして A と C の中間状態を B の状態とするな

らば A 及び B の内、A に近い状態は、レーシステインを有効に利用出来る最も良い時期であることが判ります。

⑤ レーシステイン水溶液を皮膚に塗りマッサージする時発生する特異臭とその発生メカニズムについて。本発明の方法ではレーシステイン水溶液で皮膚を 20~30 分間マッサージするのですが、この時、特異な臭気が出ることは、実験者の誰でも経験することです。この現象のメカニズムについて下記の如く解説しました。即ち、

皮膚には、ケラチンと称し、レーシステンを高濃度に含有する皮膚特有の蛋白があります。このケラチン内のレーシステンは、非常に多くの -SS- ブリッヂ(橋)を持って居り、この -SS- ブリッヂが上下縫合無故に出来ています。このためにケラチンは水に溶けず、極端的にも強制に出来ているのです。

このケラチン内のレーシステンに、レーシステイン水溶液を作用させると、表皮では次の変

化が起ります。

- 2 H
水溶液中のレーシステイン → レーシステン
(沈澱する)

+ 2 H
ケラチン内のレーシステン → レーシステイン

レーシステイン水溶液を皮膚に塗って 20~30 分マッサージすると、ケラチンは皮膚の或程既に深さまで -SS- が -SH- 2 つに開裂するものと考えられます。マッサージ後、水洗すれば、レーシステイン水溶液は完全に皮膚から洗い流されて、それ以上ケラチンが犯されることはありません。そして、ケラチン内のレーシステインは空気中の酸素に酸化されて、もとのレーシステンになり、ケラチンも元に戻ります。所でこのケラチン内のレーシステンが変化する過程でレーシステンの -SS- ブリッヂの相当部分が、2 H を貰って、2 個の -S- に開裂する時、皮膚が細む、即ち柔かになるわけあります。そして、この時皮膚にたまっている老廃物、毒物の如きがレーシステイン水溶液により一部は解はされ、又一部はマッサージにより洗い

所かれます。この時特異な臭気が発生するのだと解釈するわけであります。そして、この事が皮膚の保健と美容上に後めて好ましい影響を与えることは明らかであります。又既述したレーシステインの角質溶解作用も、この一式ソーブリッヂの破裂の結果としての皮膚の凹みに關係あるものと考えられます。

レーシステインは、前述した様にケラチンの生成や其の他の重要な役割をもつて酵素に活性を増し、又日を相殺することによって、皮膚の代謝を円滑にする効力もありますから、皮膚の保健に寄与することは十分考えられるところであります。

⑥ レーシステインを化粧料に入れて使用する場合の条件

レーシステイン塩酸塩の中性水溶液は、水溶液を作つて2~3時間は殆んど吸収の進まない状態にある事と皮膚をマッサージする時間が20~30分で十分であり、その後は洗い流してし
まうものですから、この水溶液を使用する場合^{の濃度作成して使用}が使用

するならば、レーシステイン水溶液は酸化剤に使う事が出来ます。

然し、皮膚との接触状態を良好に保つ為には、単純な水溶液よりも、クリーム、乳液、パック等に配合して使用するのが良く、更にマッサージするには乳液の様に流動性に富んだ化粧料が使われております。

又レーシステイン・ベースの粉末は空気で包んで酸化され易くて、保存がむずかしく使用に不便です。保存に最も便利なのはレーシステイン塩酸塩(或は他の無機酸や有機酸の塩)ですが酸性のため、皮膚に有害で、又酸化され易いので、中和する必要があります。その中和剤としては皮膚に対し安全な重炭酸ナトリウムが良く、これを使用すると、中和時多量の炭酸ガスが発生するので、マッサージするのに都合の良い状態が得られます。混合する化粧料としては、皮膚に対する刺激性のない材料を使用して、水分を含みレーシステインと特別な反応を起すものでなければ何であってもかまいません。

⑦ レーシステインを有効成分とする化粧料の例

レーシステインを皮膚の保健と美容のための有効成分として利用する場合、その溶剤としては、水、クレンジングクリーム、化粧水、特に乳液、クリーム、フェースパック等が適切なものと考えられます。

使用例として次に、バニシングクリームを使った場合を述べる事にします。

a) バニシングクリーム(材料として、ステアリン酸、ミツロー、セタノール、香料カリ、ダリセリン等を使用)に適量の水を加え、乳液状とし、これを約5タ小容器にとります。

b) レーシステインとしては、レーシステイン塩酸塩を使用し、これを0.3タカプセル又は他の容器に入れておきます。

c) 中和剤としては、重炭酸ナトリウムを使います。b)のレーシステイン塩酸塩0.3タをPH7に中和する(実用にはpH6~8でもよい)のに要する重炭酸ナトリウム量を計算で求め、これをカプセル又は他の容器に入れておきま

す。

d) 次にa)をb)を加えよく混ぜます。これにc)一中和剤を加え、指でよく揉せてとかすと炭酸ガスが発生し、乳液全体が泡状になります。これを頬面、手、足等に次々と塗りながらマッサージして20~30分間保てます。又20分間マッサージし、10分間放置してもよいです。上記時間経過後で充分良く洗い落しきれりおきます。そのまま更に30分経ったら専用の化粧料を使って化粧を行えば良いのです。

この様にして、肌の手入れを行つた場合、肌に赤みが少し、流れた肌の凹凸、角質の除去に有効である事が認められました。

⑧ レーシステインの防腐剤について

レーシステイン及び塩酸について述べて来ましたが最後に防腐剤について附記しておきます。

a) ローダルコース-レーシステイン
構成は、ローダルコースとレーシステインの化合物です。水にやや溶けにくいが熱湯には

特開昭54-138130(5)

中性にすると、特に頭蓋で、2~3時間後には分解してしまいますから、結局レーシステイン塩酸塩を使うのと同じ事になってしまいます。

○) グルタチオン(グルタミルーキシスティニルーグリシン)このユーシステイン誘導体も、本発明の目的に使用出来ますが、高価な点に、実用上問題があります。

△) 尚上記以外に、エーシステイン誘導体があるとしても、その分子内に日日基が存在しているならば、その誘導体は、本発明の目的に使用出来ます。

特許出願人 有限会社きぐち
代表者 大塚栄助(外1名)

旨めい。

解けてから徐々に加水分解して両成分に分れ、その分解速度は4時間に10%といいますから、之を前項⑦の方式で短時間使用することは不適當となります。之を使用する場合は長時間皮膚に作用させる様にする必要があります。

b) レーシステインエステル及びその塩酸

この代表としての、レーシステイン・メチルエステル塩酸塩 ($\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3\cdot\text{HCl}$) 又はエチルエステル塩酸塩は略酸解剤として臨床的に使用されているのですが、之は略酸中の蛋白質ムコプロテイン中のシスチンブリッヂ(橋)がシスティン・メチルのR基によって解離し、その結果略酸が切れ易くなるからだと云われて居ります。故にこの様のレーシステイン誘導体も本発明の目的に使用し得るわけあります。

然し、此等のエスチル塩酸塩は、水溶液でエスチルがケン化され、分解し、アルカリでPHE